全球 PD-1/PD-L1 单抗市场竞争格局*

毛开云 范月蕾 王恒哲 王跃 陈大明**

（中国科学院上海生命科学研究院，上海，200031）

摘要：目的：从产品开发角度分析 PD-1/PD-L1 单抗的发展现状和未来趋势。方法：检索科睿唯安（Clarivate Analytics）的 Cortellis 数据库的数据，利用定量分析法和对比分析法对检索结果进行分析。结果：目前已有 5 种 PD-1/PD-L1 单抗上市，4 种 PD-1/PD-L1 单抗处于预注册及 6 种处于临床III期，未来市场上的 PD-1/PD-L1 单抗将呈现快速增长趋势。此外，PD-1/PD-L1 单抗的商业交易也越来越多，目前共发生包括药物开发及商业化许可、专利资产出售以及早期药物研发合作等 10 余起交易，其中药物开发及商业化许可是最主要的交易模式。结论：虽然 PD-1/PD-L1 单抗市场尚处于起步阶段，但随着未来技术的不断发展改进，相信未来有更多的 PD-1/PD-L1 单抗上市，为癌症及其他疾病的治疗提供新的契机。

关键词：PD-1/PD-L1 单抗；市场竞争；临床研发

Market competition pattern of global PD-1/PD-L1 monoclonal antibody

MAO Kai-yun, FAN Yue-lei, WANG Heng-zhe, Wang-Yue CHEN Da-ming

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Chinese Academy of Sciences，Shanghai, 200031,China)

【Abstract】**Objective**: To analyze the development status and trend of PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody in the sense of product manufacturing. **Methods:** Based on the Cortellis database of Clarivate Analytics, this paper analyzed the searching results with utilizing quantitative analysis and comparative analysis methods. **Results**: Currently, five PD-1/PD-L1Monoclonal Antibodies have been launched into markets, another three PD-1/PD-L1Monoclonal Antibodies are at registration phase and four at Phase III clinical trial. In addition, business deals related to PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody are increasing in recent years, including more than 12 deals so far, ranging from drug development, commercial license, and patent assets sales to drug R&D cooperation in early phase. As for China, several PD-1/PD-L1Monoclonal Antibodies are at clinical stage, and a bright prospect can be expected for Chinese Oligonucleotide therapeutic product markets. **Conclusion**: Although PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody market still at its preliminary stage, however, with the continuous development and improvement of future technology, it is believed that more PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody will be launched in the future, providing a new opportunity for the treatment of cancer and other diseases.

Key Words: PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody ;Market Competition; Clinical R&D

*由国家重点研发计划“生物安全关键技术研发”重点专项（2016YFC1200805）资助
**通讯作者，电子邮箱：chendaming@sibs.ac.cn

近几年，肿瘤免疫疗法（Immuno-oncology Therapy，I-O）呈快速发展态势，在实体瘤和血液瘤的治疗中都显示出了极其突出的治疗效果。相比较传统治疗肿瘤的通过放疗和化疗手段借助药物杀灭肿瘤细胞，而 I-O 治疗则是通过激活自身的免疫能力对抗和杀伤肿瘤细胞。根据肿瘤免疫机制的不同，目前研究最多的免疫治疗主要包括细胞免疫治疗和免疫检查点抑制剂治疗，其中可用于临床上的免疫检查点抑制剂已经有细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4， CTLA-4）和程序性死亡受体-1（Programmed Cell Death Protein-1，PD-1））/程序性死亡受体-配体 1（Programmed Cell Death-Ligand 1，PD-L1）。

PD-1 最早由日本京都大学本庶佑教授于 1992 年发现[1]，PD-L1 由中国科学家陈列平教授于 1999 年发现[2]，2000 年 Tasuku Honjo 与哈佛医学院的 Gordon Freeman 合作证实了 PD-L1 能够与 PD-1 结合从而抑制 T 细胞活化和促使 T 细胞凋亡，使得 T 细胞无法正常发挥对肿瘤细胞的杀伤作用[3]。科学家对 PD-1 的发现以及相关研究为后续进一步成功发展 PD-1/PD-L1 单抗奠定了基础，其中包括 Nivolumab/Opdivo 以及 Pembrolizumab/Keytruda。因此，本文将 PD-1/PD-L1 单抗作为主要的研究对象，研究 PD-1/PD-L1 单抗及市场发展现状，希望为我国相关产业的发展提供参考。

1. 研究方法

1.1 数据来源

采用科睿唯安（Clarivate Analytics，原汤森路透知识产权与科技事业部）的 Cortellis（原名 Thomson Reuters Pharma）数据库检索对象，检索时间是 2018 年 4 月 10 日，其中药物研发和药物交易分别从高级检索中“Drugs”和“Deals”两个入口检索，药物研发和药物交易检索均采用两种方式（技术和靶点）同时进行限制，因此，总体检索策略是“单抗（Monoclonal antibody）and （（细胞程序性死亡蛋白 1 调控剂（Programmed cell death protein 1 modulator，PD-1）or（细胞程序性死亡配体 1 调控剂（Programmed cell death ligand 1 modulator，PD-L1））”，其中“单抗”从“技术（Technologies）”分类中进行检索，PD-1/PD-L1 从“作用靶点（Any action）”分类中进行检索。

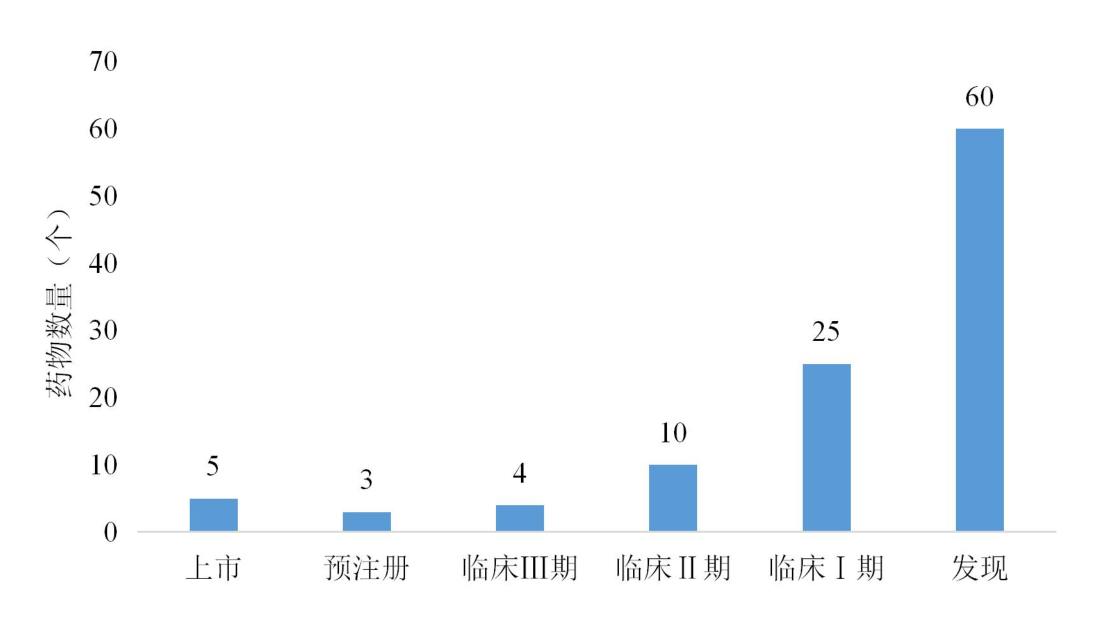
1.2 分析方法

主要采用定量分析法和对比分析法。在定量分析法方面，将数量特征、数量关系与数量变化进行统计分析，以作为对比分析的基础；在对比分析法方面，通过实际数与基数的对比来提示实际数与基数之间的差异，借以了解分析对象目前所处的现状和趋势。

2. 结果

2.1 总体研发现状

PD-1/PD-L1 抑制剂作为目前热门的癌症免疫疗法的主要方向之一，在学术、产业和投资界都受到极大的关注。因此，多家制药公司研发的 PD-1/PD-L1 制剂已经开始进入临床，在治疗包括肺癌、黑色素瘤、肠癌等领域都得到应用。基于 Cortellis 数据库的分析结果来看，全球至今共记录有 118 个 PD-1/PD-L1 单抗，除去处于暂停、终止和没有研发报道状态的药物外，目前处于有效研发阶段药物共计 107 个，其中绝大多数产品处于研发与临床阶段，处于研发阶段的产品占产品总量的 56.1%，处于临床阶段的产品占产品总量的 37.4%，可见 PD-1/PD-L1 单抗研发的热度升温。



注：（1）预注册：已提交该药物上市的申请，在等待批准的阶段；（2）发现：包括发现/探索及临床前的阶段，在动物体内的临床前药理学/毒理学评价；

图 1 全球 PD-1/PD-L1 单抗总体研发现状

Fig.1 the Global R&D Status of PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody

2.2 重要产品研发进展

自 2013 年美国《科学》杂志将癌症免疫治疗评为“重大突破”以来，免疫治疗在针对黑色素瘤、肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌及结直肠癌等的治疗上都取得了令人惊喜的临床进展。目前，共有 12 件产品处于临床 III 期、注册与上市阶段，这些产品都是或极大可能上市造福患者，这些产品中有 5 件产品处于上市阶段（表 1），3 件产品处于预注册阶段（表 2），4 件产品处于临床 III 期（表 3）。

2.2.1 已上市

截至 2018 年 4 月 10 日，全球共有 5 款 PD-1/L1 单抗药物获批准上市（表 1），分别是两款针对 T 细胞上 PD-1 靶点的抗体药物：默沙东的 Pembrolizumab/Keytruda 和百时美施贵宝的 Nivolumab/Opdivo，以及三款针对肿瘤细胞上 PD-L1 靶点的药物：罗氏的 Atezolizumab/Tecentriq、辉瑞的 Avelumab/Bavencio 以及阿斯利康的 Durvalumab/Imfinzi。自从 2014 年 Pembrolizumab/Keytruda 和 Nivolumab/Opdivo 分别获批黑色素瘤适应症至今，5 款 PD-1/L1 抗体药物已经获批用于 10 个大类肿瘤接近 20 项细分适应症的治疗，并且全球有各方发起的超过 1000 个关于各种适应症的 PD-1/L1 抗体药物的单药或联合用药的临床试验方案正在进行。可以说，PD-1/L1 药物作为肿瘤免疫治疗领域的明星产品，为来将成为肿瘤临床治疗的基石性药物。

(1) Nivolumab/Opdivo

2014 年 7 月 4 日，由百时美施贵宝公司和小野制药株式会社合作开发 PD-1 单抗 Nivolumab（商品名：Opdivo）获得日本独立行政法人医药品及医疗器械综合管理机构（PMDA）批准上市，用于治疗用于不可切除的黑色素瘤（IV 期黑色素瘤），之后又陆续在美国、欧盟、加拿大、巴西、墨西哥、韩国、中国台湾等国家（地区）上市。纽约大学 Perlmutter 癌症中心研究认为，对于手术后的 IIIB，IIIC 或 IV 期黑色素瘤患者，Nivolumab/Opdivo 辅助治疗的效果优于 Ipilimumab[6]。2015 年 3 月 4 日，Nivolumab/Opdivo 用于治疗转移性非小细胞肺癌获得美国 FDA 批准上市，之后又陆续在日本、欧盟、澳大利亚、巴西、加拿大、墨西哥、韩国、中国台湾等国家（地区）获批上市。俄亥俄州立大学综合癌症中心的课题组研究表明对于 PDL1 表达水平超过 5%的、晚期及进展性非小细胞肺癌患者，较化疗相比，Nivolumab/Opdivo 治疗未延长患者的无进展生存期，但总生存期略优于化疗，患者的耐受性及不良事件率显著优于化疗[7]。此外，Nivolumab/Opdivo 用于

治疗转移性肾细胞癌、转移性胃癌、肝细胞癌、转移性膀胱癌、转移性结直肠癌、转移性食管癌、颈部转移癌也获得批准上市。

值得注意的是，2018 年 6 月 15 日，百时美施贵宝 PD-1 单抗药物 Nivolumab/Opdivo 的上市申请正式获得国家药品监督管理局的批准准，用于二线治疗非小细胞肺癌。Nivolumab/Opdivo 按照优先审评通道完成审批，从申报上市到获批历时不足 7 个月，成为第一个在中国上市的 PD-1/PD-L1 药物。

(2) Pembrolizumab/Keytruda

2014 年 9 月 4 日，由默沙东（Merck & Co Inc）公司研发的 PD-1 单抗 Pembrolizumab（商品名：Keytruda）获得获美国食品药品管理局（FDA）授权加速批准上市，用于治疗对其他治疗不再反应的晚期或不可切除的黑色素瘤（IV 期黑色素瘤）。Pembrolizumab/Keytruda 是一种单克隆抗体，可与程序性死亡因子（PD-1）的受体结合，阻断其与其配体 PD-L1、PD-L2 的相互作用，解除经 PD-1 通路介导的免疫反应（包括抗肿瘤免疫反应）抑制，在同源小鼠模型中，阻断 PD-1 活性可减缓肿瘤生长。此外，Pembrolizumab/Keytruda 用于治疗 IV 期黑色素瘤于 2015 年 3 月、2015 年 4 月、2015 年 7 月和 2016 年 9 月，又分别在韩国、澳大利亚、欧盟和日本又获得批准。法国癌症研究学会古斯塔夫•鲁西研究所（Gustave Roussy）课题组研究表明对比目前黑色素瘤标准治疗用药 Ipilimumab，Pembrolizumab/Keytruda 能够延长晚期黑色素瘤患者的无进展生存期和总生存期，并减少相关毒副作用[4]。Pembrolizumab/Keytruda 用于治疗转移性非小细胞肺癌于 2015 年 10 月 2 日首次获得 FDA 批准，并于 2016 年 4 月、2016 年 8 月和 2016 年 12 月获得加拿大、欧盟和日本的批准，在晚期非小细胞肺癌、至少 50%的肿瘤细胞表达 PD-L1 的患者中，与基于铂的化疗相比，Pembrolizumab/Keytruda 治疗组患者有较长无进展生存期（Progression Free Survival）和较高的总生存率，并且有更少的不良事件[5]。此外，Pembrolizumab/Keytruda 用于治疗其他适应症如头颈部转移癌、霍奇金病、转移性膀胱癌、转移性结直肠癌、转移性尿路癌、转移性肾细胞癌也获得批准上市。

值得注意的是，2018 年 7 月 25 日，默沙东 PD-1 单抗 Pembrolizumab/Keytruda 的上市申请正式获得国家药品监督管理局的批准，用于黑色素瘤治疗。从 2018 年 2 月 11 日中国食品药品监督局（CFDA）受理申请到获批，不到 6 个月的时

间创造了药物审批上市新的记录。它也成为继 2018 年 6 月 15 日百时美施贵宝 Nivolumab/Opdivo 之后第 2 个获批在中国上市的 PD-1/PD-L1 单抗类药物

(3) Durvalumab/Imfinzi

2017 年 5 月 1 日，由阿斯利康公司研发 PD-L1 单抗 Durvalumab（商品名：Imfinzi）获美国 FDA 加速批准上市，用于局部晚期或转移性尿路上皮癌[8]。(3) Durvalumab/Imfinzi 为人源性 IgG1$_{\kappa}$ 单克隆抗体，可阻断 PD-L1 和 PD-1 及 CD80 的相互作用，从而抑制免疫反应，且不引起抗体依赖的细胞毒性（ADCC）。在体外 Durvalumab/Imfinzi 阻断 PD-L1 可增加 T 细胞活性，在人类肿瘤和免疫细胞异种移植小鼠模型中，阻断 PDL1 活性可减少肿瘤大小。此外，2018 年 2 月 16 日，Durvalumab/Imfinzi 用于治疗转移性非小细胞肺癌获得美国 FDA 批准。ATLANTIC 研究的结果显示抗 PD-L1 单抗 Durvalumab/Imfinzi 用于既往经过多线治疗后的晚期非小细胞肺癌患者，有较好的临床疗效，且耐受性好。且无论患者的 EGFR/ALK 突变状态和 PD-L1 表达水平，均观察到了持久的疗效和较好总生存期（OS）的结果[9]。

(4) Atezolizumab/Tecentriq

2016 年 5 月 18 日，美国 FDA 批准罗氏公司的 PD-L1 单抗 Atezolizumab（商品名：Tecentriq）上市，用于治疗接受含铂化疗期间/之后或接受含铂化疗的新辅助疗法/辅助疗法 12 个月内疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌。Atezolizumab/Tecentriq 可阻断 PD-L1 与 PD-1 和 B7-1 受体相互作用，释放 PD-L1/PD-1 介导的免疫反应抑制，包括激活不诱发抗体依赖细胞毒作用的抗肿瘤免疫应答。此外，Atezolizumab/Tecentriq 用于治疗尿路上皮癌又分别于 2017 年 1 月 12 日、2017 年 4 月 18 日和 2017 年 9 月 23 日获得韩国、加拿大和欧盟批准上市。2016 年 10 月 19 日，Atezolizumab/Tecentriq 用于治疗转移性非小细胞肺癌获得美国 FDA 批准，并陆续获得澳大利亚、加拿大、欧盟和日本审批上市。加州大学戴维斯综合癌症中心研究人员评估了其与多西他赛相比对以往治疗过的非小细胞肺癌患者的疗效和安全性，结果表明用 Atezolizumab/Tecentriq 治疗比多西他赛能更好地改善以往治疗过的非小细胞肺癌患者临床相关的总体生存期，无论 PD-L1 的表达或肿瘤组织学特征如何，Atezolizumab/Tecentriq 治疗均具有良好的安全性[10]。

(5) Avelumab/Bavencio

2017 年 3 月 23 日，由德国默克公司与美国辉瑞公司合作开发的 PD-L1 免疫疗法 Avelumab（商品名：Bavencio）获得美国 FDA 批准上市。用于治疗转移性 Merkel 细胞癌[11]。Avelumab/Bavencio 以 PD-1/PD-L1 通道为靶向，PD-1/PD-L1 蛋白存在于机体的免疫细胞和某些癌症细胞中。Avelumab/Bavencio 通过阻滞 PD-1/PD-L1 通道从而帮助机体免疫系统攻击和杀死癌细胞。2017 年 5 月，FDA 批准 Avelumab/Bavencio 治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌（mUC）[12]。目前辉瑞和默克开展 avelumab 国际性临床开发项目超过 30 个，其中包括 9 个 III 期临床研究，涵盖超过 15 种肿瘤类型，包括乳腺癌、胃癌/胃食管交界腺癌、头颈部癌、默克细胞癌（MCC）、间皮瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌（NSCLC）、卵巢癌、肾癌及膀胱癌等等。

2.2.2 预注册

目前全球处于预注册阶段的 PD-1/PD-L1 单抗共有 3 个，其中 2 个来自中国企业（上海君实和信达生物）自主研发，另外 1 个分别来自赛诺菲公司和再生元制药公司，详细信息见表 2。

(1) JS-001

2018 年 3 月 9 日，由上海君实生物医药科技有限公司研发的抗 PD-1 单克隆抗体注射液进入国家食品药品监督管理总局（CFDA）新药上市申请的受理程序，其适应症为黑色素瘤。JS001 是国内企业首个获得 CFDA 临床试验批件的抗 PD-1 单克隆抗体注射液，目前正与国内多家临床中心开展黑色素瘤、鼻咽癌、胃癌、肺癌、食管癌、尿路上皮癌等 10 余个适应症 I~III 期临床试验。JS001 于 2018 年 1 月获得 FDA 临床试验批准，是君实生物首个在全球开展临床试验的生物制品。2018 年 1 月 9 日正式获得美国食品药品监督管理局（FDA）药物临床试验批准，2018 年 3 月 14 日，进入临床 I 期试验，用于治疗晚期实体肿瘤[13]。

(2) Cemiplimab/REGN-2810

2017 年 9 月 9 日，由赛诺菲公司和再生元制药公司共同研发的 PD-1 抑制剂 Cemiplimab（REGN2810）获得美国 FDA 突破性疗法认定，适用于转移性皮肤鳞状细胞癌（Cutaneous Squamous Cell Carcinoma,CSCC）和具有局部晚期、不可切除的 CSCC 的成人患者。2017 年 12 月 13 日 Cemiplimab/REGN-2810 进入美国 FDA 新药上市申请受理程序，并于 2018 年 4 月 3 日入欧盟药品监管（EMA）新

药上市申请受理程序。在其他适应症方面，Cemiplimab/REGN-2810 治疗非小细胞肺癌和宫颈癌处于临床 III 期阶段、治疗基底细胞癌处于临床 II 期阶段。

(3) IBI-308

2017 年 12 月 13 日，由信达生物制药（苏州）有限公司研发的信迪利单抗注射液（IBI308）的首次上市申请获得国家食品药品监督管理总局药品审评中心（CDE）承办受理，用于治疗霍奇金淋巴瘤，信迪单抗也是继百时美施贵宝公司 Opdivo 之后第 2 个提交中国上市申请的 PD-1/PD-L1 类药物。但信达生物制药（苏州）有限公司于 2018 年 2 月底左右主动撤回 IBI308 的上市申请，补充材料，并 2018 年 4 月 19 日又重新提交上市申请。IBI308 是通过阻断体内 PD-1 与配体 PD-L1 之间的结合，使 T 细胞发挥正常作用，进而利用自身免疫将肿瘤细胞消灭。2018 年 4 月 23 日 IBI308 被纳入 CFDA 的“拟纳入优先审评程序药品注册申请的公示（第二十八批）”。

2.2.3 临床III期

目前全球处于临床III期试验的 PD-1/PD-L1 单抗共有 4 个，其中 2 个来自中国企业（上海恒瑞和百济神州）自主研发，另外 2 个分别来自诺华制药公司和 Biocad 公司，详细信息见表 3。

(1) SHR-1210

2016 年 11 月 15 日，由上海恒瑞医药有限公司研发的 PD-1 单抗 SHR-1210 进入临床III期试验，用于治疗肝细胞癌。此外，2017 年 5 月 10 日，SHR-1210 用于治疗转移性食管癌、转移性非小细胞肺癌也进入临床III期试验。2016 年 10 月起，南京中医药大学附属八一医院全军肿瘤中心接受国家 CFDA 指令和江苏恒瑞医药股份有限公司的委托，开展了国产 PD-1 单抗 SHR-1210 治疗原发性肝癌的相关临床研究(CFDA 批文号:2016L01455)，初步观察该药具有较好的疗效，安全性和耐受性良好，可是出现特有的不良反应即药物相关性皮肤毛细血管增生症[14]。

(2) Spartalizumab/PDR001

2017 年 2 月 27 日，由诺华制药公司研发的 PD-1 单抗 Spartalizumab 进入临床III期试验，用于治疗黑色素瘤。此外，Spartalizumab 用于治疗内分泌肿瘤也于 2017 年 12 月 31 日进入临床III期试验。两项 III 期临床试验的数据将于 2019 年

发布，包括 Spartalizumab 联合该公司已经上市的 Tafinlar（达拉菲尼）和 Mekinist（曲美替尼）治疗恶性黑色素瘤，以及 PDR001 单药治疗内分泌肿瘤。

(3) BGB-A317

2017 年 11 月 13 日，由百济神州自主研发的 PD-1 抗体 BGB-A317 进入临床III期试验，用于治疗转移性非小细胞肺癌。此外，BGB-A317 用于转移性食管癌于 2018 年 1 月 31 日也进入临床III期试验。BGB-A317 对 PD-1 有很高的亲和性和特异性。不同于目前获批的 PD-1 抗体，BGB-A317 通过生物工程技术在 Fc 区域进行了优化，可减少与其他免疫细胞产生负面相互作用的几率。2017 年 9 月 28 日，百济神州在厦门中国临床肿瘤学会（CSCO）年会上发布了正在进行的 PD-1 抗体 BGB-A317 用于晚期实体瘤中国患者的 I/II 期试验的剂量验证部分的初步数据，数据显示 BGB-A317 总体而言耐受性良好，并且在晚期实体瘤的中国患者中显示了初步的抗肿瘤活性。

(4) BCD-100

2017 年 8 月 31 日，由俄罗斯 Biocad 公司研发的 PD-1 单抗 BCD-100 进入临床III期试验，用于治疗晚期实体肿瘤。

表 1 全球 PD-1/PD-L1 单抗研发现状（最高研发状态：上市）

Table 3 the Global R&D Status of PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody（Highest Status: Launched）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	国家/地区	适应症	状态	时间
Pembrolizumab/ Keytruda	PD-1 抑制剂	先灵葆雅公司	默沙东公司	阿拉伯联合酋长国	IV 期黑色素瘤	注册	2015 年 10 月
				澳大利亚	IV 期黑色素瘤	上市	2016 年 8 月
				冰岛	霍奇金病	上市	2017 年 5 月
					转移性膀胱癌	注册	2017 年 9 月
				韩国	IV 期黑色素瘤	上市	2015 年 4 月
					转移性肾细胞癌	上市	2017 年 12 月
				加拿大	IV 期黑色素瘤	注册	2015 年 5 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2016 年 4 月
				列支敦士登	霍奇金病	上市	2017 年 5 月
					转移性膀胱癌	注册	2017 年 9 月
				美国	IV 期黑色素瘤	上市	2014 年 9 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2015 年 10 月
					转移性头颈癌	上市	2016 年 8 月
					霍奇金病	上市	2017 年 3 月
					转移性膀胱癌、实体肿瘤、转移性结直肠癌	上市	2017 年 5 月
					腺癌	预注册	2017 年 5 月
					转移性胃癌	注册	2017 年 9 月
					原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤	预注册	2017 年 12 月
					宫颈肿瘤	预注册	2018 年 3 月

				秘鲁	IV 期黑色素瘤	注册	2015 年 10 月
				挪威	霍奇金病	上市	2017 年 5 月
					转移性膀胱癌	注册	2017 年 9 月
				欧盟	IV 期黑色素瘤	上市	2015 年 10 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2016 年 8 月
					霍奇金病	上市	2017 年 5 月
					转移性膀胱癌	注册	2017 年 9 月
				瑞士	IV 期黑色素瘤	注册	2015 年 10 月
				新西兰	IV 期黑色素瘤	注册	2015 年 10 月
				以色列	IV 期黑色素瘤	注册	2015 年 10 月
				英国	IV 期黑色素瘤	上市	2015 年 3 月
				中国	IV 期黑色素瘤	注册	2018 年 7 月
				中国澳门	IV 期黑色素瘤	注册	2015 年 10 月
				中国台湾	IV 期黑色素瘤	上市	2016 年 8 月
				日本	IV 期黑色素瘤	上市	2017 年 2 月
					霍奇金病	上市	2017 年 11 月
					转移性肾细胞癌、尿道癌、转移性膀胱癌、转移性泌尿道癌	上市	2017 年 12 月
			默沙东公司（日本）	日本	转移性非小细胞肺癌	上市	2017 年 2 月
					实体肿瘤	预注册	2018 年 3 月
Nivolumab/Opdivo	PD-1 抑制剂	小野制药株式会社	百时美施贵宝公司	阿根廷	转移性肾细胞癌、IV 期黑色素瘤、转移性非小细胞肺癌	上市	2016 年 6 月
				澳大利亚	IV 期黑色素瘤	上市	2016 年 11 月
					转移性肾细胞癌、转移性非	上市	2017 年 8 月

					小细胞肺癌		
					转移性膀胱癌	上市	2018 年 2 月
				巴西	转移性肾细胞癌、IV 期黑色素瘤、转移性非小细胞肺癌	上市	2016 年 12 月
					霍奇金病	上市	2017 年 11 月
				加拿大	IV 期黑色素瘤	上市	2015 年 10 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2016 年 3 月
					转移性肾细胞癌	上市	2016 年 4 月
					转移性头颈癌	上市	2017 年 5 月
				中国	转移性非小细胞肺癌	注册	2018 年 6 月
				欧盟	转移性非小细胞肺癌、IV 期黑色素瘤	上市	2015 年 10 月
					转移性肾细胞癌	上市	2016 年 4 月
					霍奇金病	上市	2016 年 11 月
					转移性结直肠癌	预注册	2017 年 3 月
					转移性头颈癌	上市	2017 年 4 月
					转移性膀胱癌	上市	2017 年 6 月
					黑色素瘤	预注册	2017 年 10 月
				德国	转移性非小细胞肺癌、IV 期黑色素瘤	上市	2015 年 10 月
				墨西哥	IV 期黑色素瘤、转移性非小细胞肺癌	上市	2017 年 1 月
				美国	IV 期黑色素瘤	上市	2015 年 2 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2015 年 3 月
					转移性肾细胞癌	上市	2015 年 11 月

					霍奇金病	上市	2016 年 5 月
					转移性头颈癌	上市	2016 年 11 月
					转移性膀胱癌	上市	2017 年 2 月
					转移性结直肠癌	上市	2017 年 8 月
					肝细胞癌	上市	2017 年 9 月
			百时美施贵宝公司和小野制药株式会社	日本	IV 期黑色素瘤	上市	2014 年 9 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2015 年 12 月
					转移性肾细胞癌	上市	2016 年 8 月
					霍奇金病	上市	2016 年 12 月
					转移性头颈癌	上市	2017 年 3 月
					转移性胃癌	上市	2017 年 9 月
					间皮瘤、黑色素瘤	预注册	2017 年 12 月
				韩国	IV 期黑色素瘤	上市	2015 年 5 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2016 年 4 月
					霍奇金病、转移性肾细胞癌、转移性头颈癌、转移性膀胱癌	上市	2017 年 8 月
					转移性食管癌、转移性胃癌	上市	2018 年 3 月
				中国台湾	转移性非小细胞肺癌、IV 期黑色素瘤	上市	2016 年 5 月
					转移性肾细胞癌	上市	2017 年 4 月
					转移性头颈癌	上市	2017 年 8 月
					霍奇金病、转移性膀胱癌	上市	2017 年 10 月
					转移性胃癌	上市	2018 年 1 月
					肝细胞癌	上市	2018 年 3 月

Durvalumab/Imfinzi	PD-L1 抑制剂	Medimmune 公司	阿斯利康公司	加拿大	转移性膀胱癌	注册	2017 年 11 月
				美国	转移性膀胱癌	上市	2017 年 5 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2018 年 2 月
			Medimmune 公司	欧盟	非小细胞肺癌	预注册	2017 年 10 月
				美国	转移性非小细胞肺癌	注册	2018 年 2 月
Atezolizumab/Tecentriq	PD-L1 抑制剂	基因泰克公司	日本中外制药株式会社	日本	转移性非小细胞肺癌	注册	2018 年 1 月
			罗氏制药公司	澳大利亚	激素难治性前列腺癌	预注册	2017 年 1 月
					转移性非小细胞肺癌	注册	2017 年 7 月
				加拿大	转移性膀胱癌	注册	2017 年 4 月
				欧盟	转移性膀胱癌、转移性非小细胞肺癌	注册	2017 年 9 月
				韩国	转移性非小细胞肺癌、转移性膀胱癌	上市	2018 年 1 月
				中国台湾	激素难治性前列腺癌	注册	2017 年 7 月
				美国	转移性膀胱癌	上市	2016 年 5 月
					转移性非小细胞肺癌	上市	2016 年 10 月
Avelumab/Bavencio	PD-L1 抑制剂	德国默克集团	德国默克集团和辉瑞公司	加拿大	Merkel 细胞癌	注册	2017 年 12 月
				欧盟	Merkel 细胞癌	注册	2017 年 9 月
				冰岛	Merkel 细胞癌	注册	2017 年 9 月
				列支敦士登	Merkel 细胞癌	注册	2017 年 9 月
				挪威	Merkel 细胞癌	注册	2017 年 9 月
				瑞士	Merkel 细胞癌	注册	2017 年 9 月
				英国	Merkel 细胞癌	上市	2017 年 10 月
				澳大利亚	Merkel 细胞癌	注册	2018 年 1 月

				日本	Merkel 细胞癌	上市	2017 年 11 月
				美国	Merkel 细胞癌	上市	2017 年 3 月
					膀胱癌、转移性泌尿道癌、转移性膀胱癌	上市	2017 年 5 月

表 2 全球 PD-1/PD-L1 单抗研发现状（最高研发状态：预注册）

Table 4 the Global R&D Status of PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody（Highest Status: Pre-Registration）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	国家/地区	适应症	状态	时间
JS-001	PD-1 抑制剂	上海君实生物医药科技有限公司	上海君实生物医药科技有限公司	中国	黑色素瘤	预注册	2018 年 3 月
					转移性食管癌、胃肿瘤、鼻咽癌、转移性头颈癌、IV 期黑色素瘤	临床 II 期	2016 年 12 月
					尿道癌	临床 II 期	2017 年 4 月
					晚期实体肿瘤	临床 I 期	2016 年 3 月
					转移性乳腺癌	临床 I 期	2016 年 7 月
					转移性肾细胞癌	临床 I 期	2017 年 3 月
					神经内分泌肿瘤	临床 I 期	2017 年 4 月
					非小细胞肺癌	临床 I 期	2017 年 10 月
				美国	晚期实体肿瘤	临床 I 期	2018 年 3 月
Cemiplimab/REGN-2810	PD-1 抑制剂	再生元制药公司	赛诺菲公司和再生元制药公司	欧洲	鳞状细胞癌	预注册	2018 年 4 月
				澳大利亚	非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 6 月
				保加利亚	非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 6 月
				格鲁吉亚	非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 6 月
				俄罗斯联邦	非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 6 月
				土耳其	非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 6 月

				美国	非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 6 月
				美国	宫颈肿瘤	临床III期	2017 年 10 月
			再生元制药公司	美国	鳞状细胞癌	预注册	2017 年 12 月
IBI-308	PD-1 抑制剂	信达生物制药(苏州)有限公司	信达生物制药(苏州)有限公司	中国	霍奇金病	预注册	2017 年 12 月
				中国	转移性非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 9 月
				中国	实体肿瘤	临床 I 期	2016 年 9 月

表 3 全球 PD-1/PD-L1 单抗研发现状（最高研发状态：临床 III 期）

Table 5 the Global R&D Status of PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody（Highest Status: Phase III Clinical Trail）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	国家/地区	适应症	状态	时间
SHR-1210	PD-1 抑制剂	上海恒瑞医药有限公司	上海恒瑞医药有限公司	中国	肝细胞癌	临床III期	2016 年 11 月
					转移性食管癌、转移性非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 5 月
					转移性胃癌	临床 II 期	2016 年 10 月
					转移性肝癌	临床 II 期	2017 年 4 月
					霍奇金病	临床 II 期	2017 年 6 月
					骨肉瘤、转移性乳腺癌	临床 II 期	2018 年 1 月
					IV 期黑色素瘤	临床 I 期	2016 年 4 月
					鼻咽癌	临床 I 期	2017 年 4 月

Spartalizumab	PD-1 抑制剂	诺华制药公司	诺华制药公司	澳大利亚	黑色素瘤	临床III期	2017 年 2 月
				芬兰	子宫内膜样癌、转移性乳腺癌、转移性胰腺癌、IV 期黑色素瘤	临床 II 期	2016 年 6 月
					癌症	临床 II 期	2016 年 9 月
				加拿大	癌症	临床 II 期	2016 年 9 月
					肝细胞癌	临床 II 期	2016 年 6 月
				美国	晚期实体肿瘤	临床 II 期	2016 年 10 月
					内分泌肿瘤	临床III期	2017 年 12 月
					子宫内膜样癌	临床 II 期	2016 年 6 月
					转移性乳腺癌、转移性胰腺癌	临床 II 期	2016 年 6 月
					鼻咽癌	临床 II 期	2016 年 5 月
					神经内分泌肿瘤	临床 II 期	2017 年 2 月
					IV 期黑色素瘤	临床 II 期	2016 年 6 月
				欧洲	黑色素瘤	临床III期	2017 年 2 月
				瑞士	癌症	临床 II 期	2016 年 9 月
				西班牙	晚期实体肿瘤	临床 II 期	2016 年 10 月
					子宫内膜样癌、转移性乳腺癌、转移性胰腺癌、IV 期黑色素瘤	临床 II 期	2016 年 6 月
				新加坡	晚期实体肿瘤	临床 II 期	2016 年 10 月
					癌症	临床 II 期	2016 年 2 月
				意大利	晚期实体肿瘤	临床 II 期	2016 年 10 月
					癌症	临床 II 期	2016 年 9 月

				中国台湾	晚期实体肿瘤	临床 II 期	2016 年 10 月
					鼻咽癌	临床 II 期	2016 年 5 月
				中国香港	鼻咽癌	临床 II 期	2016 年 5 月
BGB-A317	PD-1 抑制剂	百济神州公司；新基公司	百济神州公司	中国	晚期实体肿瘤	临床 II 期	2016 年 12 月
			百济神州公司	韩国	霍奇金病	临床 II 期	2017 年 4 月
				美国	转移性食管癌、转移性头颈癌、转移性卵巢癌、转移性胃癌	临床 II 期	2017 年 9 月
				中国	肝细胞癌	临床III期	2017 年 12 月
					霍奇金病	临床 II 期	2017 年 4 月
					转移性膀胱癌	临床 II 期	2017 年 6 月
					转移性食管癌	临床III期	2018 年 1 月
					转移性肺癌	临床 II 期	2017 年 8 月
					转移性非小细胞肺癌	临床III期	2017 年 11 月
				中国台湾	霍奇金病	临床 II 期	2018 年 1 月
			新基公司	美国	实体肿瘤	临床III期	2018 年 2 月
BCD-100, Biocad	PD-1 抑制剂	Biocad 公司	Biocad 公司	俄罗斯联邦	晚期实体肿瘤	临床III期	2017 年 8 月

2.3 产品交易现状

目前 PD-1/PD-L1 单抗研发领域的交易类型主要有三种，包括药物开发及商业化许可、专利资产出售以及早期药物研发合作，这几种交易类型中，药物开发及商业化许可是最主要的 PD-1/PD-L1 单抗领域的交易形式（占到所有交易的 50%）（表 4）。详细如下：

(1) 默克和辉瑞达成 28.5 亿美元的 Avelumab/Bavencio 许可开发和商业化协议

2014 年 11 月 17 日，美国辉瑞公司与德国默克公司达成总额 28.5 亿美元的全球战略合作协议，双方将共同研发及推广癌症免疫疗法药物 Avelumab/Bavencio。根据协议，辉瑞将向默克支付 8.5 亿美元预付资金，在研发药物取得监管或商业化的重要进展时，默克还将获得最高 20 亿美元的里程金。自 2014 年 7 月交易开始至今，Avelumab/Bavencio 药物的研发状态处于上市。

(2) 赛诺菲和再生元达成 26.65 亿美元的抗体药物许可开发和商业化协议

2015 年 7 月 1 日，赛诺菲和再生元在新兴的免疫肿瘤学领域达成全球合作，用于发现、开发和商业化新型抗体治疗药物，其中包括共同开发 PD-1 抑制剂 Cemiplimab/REGN-2810。截止目前，赛诺菲与再生元的战略合作将投入高达 26.65 亿美元，其中包括 6.4 亿美元的预付款，潜在的 3.75 亿美元销售里程碑和 16.50 亿美元研发资助费，其中研发资助费包括 1 亿美元用于概念性验证（Proof of Concept，POC）的研究和 6.5 亿美元用于 Cemiplimab/REGN-2810 的开发。自 2015 年 7 月交易开始至今，Cemiplimab/REGN-2810 药物的研发状态从临床 I 期转到预注册。

(3) 信达生物和礼来达成 14.56 亿美元的三个单抗战略合作协议

2015 年 3 月 20 日，信达生物公司与美国礼来制药达成了包括抗 PD-1 单抗 IBI-308 在内的三个创新生物药的产品开发战略合作协议，将创新产品的海外市场授权给美国礼来，信达获得首付及里程碑付款等总额达 14.56 亿美元，其中包括 5600 万美元首付款和 14 亿美元里程金。IBI-308 是信达自主研发的具有全球自主知识产权的国家 I 类单抗新药，作用靶点是 PD-1，拟用于治疗肺癌、肝癌、胃癌等多种恶性肿瘤。自 2015 年 3 月交易开始至今，IBI-308 药物的研发状态已从临床 II 期转到预注册。

(4) 百济神州与新基达成 13.93 亿美元的战略合作协议

2017 年 7 月 5 日，美国新基公司（Celgene）与百济神州公司（BeiGene）达成 13.93 亿美元的战略合作协议(涉及 BGB-A317、Azacitidine 和 Paclitaxel 药物)，共同在实体肿瘤领域推进 PD-1 抑制剂 BGB-A317 的开发。根据协议，百济神州可获得 2.63 亿美元的首付款，溢价 35%的 1.5 亿美元股权投资和 9.8 亿美元的里程金，以及 BGB-A317 未来销售额的销售版税；而新基将获得百济神州用于治疗实体肿瘤的 PD-1 抑制剂 BGB-A317 在亚洲（除日本）之外的全球授权。自 2017 年 7 月交易开始至今，BGB-A317 药物的研发状态已从临床 II 期转到临床 III期。

(5) Sorrento 与 Servier 达成 10 亿美元 PD-1 单抗许可开发和商业化协议

2016 年 7 月 6 日，Sorrento Therapeutics 和 Les Laboratoires Servier 达成一项 PD-1 单抗 STI-A1110 的许可和合作协议，Servier 将获得在全球范围内开发、注册和商业化 STI-A1110 的独家许可，适用于 STI-A1110 所有可能的适应症，包括多种血液肿瘤和实体瘤。而 Sorrento 将获得 2823 万美元的先期款项以及高达 9.72 亿美元的里程金。自 2016 年 7 月交易开始至今，STI-A1110 药物的研发状态仍处于早期开发中，尚未进入临床。

(6) Incyte 与 MacroGenics 达成 9 亿美元 PD-1 单抗许可开发和商业化协议

2017 年 10 月 27 日，Incyte 公司与 MacroGenics 公司签订价值高达 9 亿美元的全球独家协作许可协议，获得 MacroGenics 公司的 PD-1 抑制剂（MGA-012）在全球开发和商业化权利。依据协议，Incyte 将向 MacroGenics 支付 1.5 亿美元的首付款和 7.5 亿美元的里程金，如果 MGA012 被批准上市，MacroGenics 将有资格在 MGA012 未来的销售额中获得 15%-24%的特许权使用费。自 2017 年 10 月交易开始至今，MGA-012 药物的研发状态仍处于临床 I 期。

(7) 药明生物与 Arcus 达成 8.16 亿美元 PD-1 单抗许可开发和商业化协议

2017 年 8 月 17 日，药明生物与 Arcus 公司达成协议，将誉衡药业委托无锡药明康德生物技术股份有限公司研发、共同申报的 PD-1 单抗 GLS-010（用于癌症治疗）在北美、日本、欧洲等区域的独家开发、商业化权利有偿许可给 Arcus 公司，Arcus 公司拟将协议产品与其拟开发的其他产品组合开发。根据协议，Arcus 公司向誉衡药业、药明生物付款金额最高可达 8.16 亿美元，包括 1,850 万美元的首付款及 7,975 亿美元里程金。此外，誉衡药业、药明生物将会就协议产品的净

销售额按约定比例享有销售提成。自 2017 年 8 月交易开始至今，MGA-012 药物的研发状态仍处于临床 I 期。

(8) 百时美施贵宝与默沙东达成 6.25 亿美元 Pembrolizumab/Keytruda 专利许可协议

2017 年 1 月 20 日，BMS/小野制药公司宣布已经与默沙东就 PD-1 单抗 Pembrolizumab/Keytruda（用于癌症治疗）的专利侵权诉讼签署了一项和解及全球专利许可协议。根据和解协议，默沙东首先要向 BMS/小野制药支付 6.25 亿美元的首付款。另外，在 2017/1/1-2023/12/31 期间，默沙东需按 6.5%的比例向后者支付 Pembrolizumab/Keytruda 的销售分成。在 2024/1/1-2026/12/31 期间，默沙东需按 2.5%的比例向后者支付 Pembrolizumab/Keytruda 的销售分成。自 2017 年 1 月交易开始至今，Pembrolizumab/Keytruda 药物的研发状态仍处于上市。

(9) 阿斯利康与新基达成 4.5 亿美元 Durvalumab/Imfinzi 许可开发和商业化协议

2015 年 4 月 24 日，阿斯利康就与新基（Celgene）达成合作，共同开发 Durvalumab/Imfinzi 用于血液学恶性肿瘤治疗的联合疗法，阿斯利康从新基获得了 4.5 亿美元的首笔付款。自 2015 年 4 月交易开始至今，Durvalumab/Imfinzi 药物的研发状态已从临床III期转到上市。

(10) Medivation 和 CureTech 达成 3.35 亿美元 pidilizumab 独家开发权利

2014 年 10 月 23 日，Medivation 与 CureTech 公司达成一笔总额 3.35 亿美元的交易，获得其 PD-1 单抗 Pidilizumab（CT-011）的全球独家开发权利。Medivation 已经为 Pidilizumab 向 CureTech 支付了 500 万美元预付款，后面还要支付 3.3 亿美元里程金。自 2015 年 10 月交易开始至今，Durvalumab 药物的研发状态已从临床 II 期转到终止。

表 4 2017 年 PD-1/PD-L1 单抗商业化交易 TOP10（例举）

Table 7 2017 Commercial Transactions of PD-1/PD-L1Monoclonal Antibody TOP10（Examples）

转让人	合伙人	交易类型	交易覆盖领域	交易不覆盖领域	根据合同当前的预计值（USD M）	根据合同实际已支付的金额（USD M）	适应症	药物	药物最高研发状态（交易时）	药物最高研发状态（目前）	交易开始时间
默克公司	辉瑞公司	药物—开发/商业化许可	全球	-	2850.00	850.00	癌症	**Avelumab**; anti-PD-1 antibody ; Crizotinib	上市	上市	2014/11/17
再生元医药公司	赛诺菲公司	药物—开发/商业化许可	全球	-	2665.00	640.00	癌症；免疫障碍；	**REGN-2810**; REGN-1979; REGN-3767; Anti-GITR Antibodies; Cemiplimab	临床 I 期	预注册	2015/7/1
信达生物制药（苏州）有限公司	礼来公司	药物—开发/商业化许可	中国；全球	-	1456.00	56.00	癌；慢性淋巴细胞白血病；血液肿瘤；非霍奇金淋巴瘤；非小细胞肺癌	**IBI-308**; anti-PD-1 Bispecific Antibodies; Emibetuzumab; Rituximab biosimilar	临床 II 期	预注册	2015/3/20
百济神州公司	新基公司	药物—开发/商业化许可	欧洲；日本；美国；全球	亚洲	1393.00	413.00	实体肿瘤	**BGB-A317**; Avadomide; Azacitidine; Lenalidomide; Paclitaxel	临床 II 期	临床III期	2017/7/5

Sorrento Therapeutics 公司	Servier 公司	药物—开发/商业化许可	全球	-	1000.48	28.23	癌症	STI-1110	发现	发现	2016/7/6
MacroGenics 公司	Incyte 公司	药物—开发/商业化许可	全球	-	900.00	150.00	血液肿瘤；实体肿瘤	MGA-012	临床 I 期	临床 I 期	2017/10/24
无锡药明康德生物公司	Arcus 生物科学公司	药物—开发/商业化许可	欧洲；日本；北美	-	816.00	18.50	癌症	GLS-010	临床 I 期	临床 I 期	2017/8/17
默克公司	百时美施贵宝	专利-独占许可	全球	-	625.00	625.00	癌症	Pembrolizumab	上市	上市	2017/1/20
阿斯利康公司	新基公司	药物—开发/商业化许可	全球	-	450.00	450.00	白血病	Durvalumab	临床III期	上市	2015/4/24
CureTech 公司	Medivation 公司	药物—开发/商业化许可	全球	-	335.00	5.00	癌症	Pidilizumab	临床 II 期	终止	2014/10/23

注：如果一项交易涉及多个药物时，表格中“药物最高研发状态 （交易时）”和“药物最高研发状态 （目前）”是指交易药物涉及为 PD-1/PD-L1 单抗的药物研发状态（表格中已经加粗）。

3. 总结与展望

PD-1/PD-L1 免疫疗法是当前备受瞩目的一类抗癌免疫疗法。目前各研究机构逐步开展相应的临床项目，调查单药疗法和联合疗法用于多种癌症的治疗，以发掘该类药物的临床价值。自 2014 年 Nivolumab/Opdivo 以及 Pembrolizumab/Keytruda 上市以来，随着 PD-1/PD-L1 单抗药物在众多适应症上的获批，全球 PD-1/PD-L1 单抗药物销售规模快速增长，2017 年全球 PD-1/PD-L1 单抗药物销售额累计超过 90 亿美元。未来随着更多适应症的获批，根据 Evaluate Pharma 预测，2022 年 PD-1/PD-L1 单抗药物销售额累计将达 300 亿美元。面对未来数百亿美元级的市场规模，除了百时美施贵宝、罗氏、默沙东以及阿斯利康等跨国企业外，国内布局 PD-1/PD-L1 单抗药物的企业竞争也异常激烈，主要企业包括信达生物、恒瑞医药、君实生物、百济神州等。其中，恒瑞医药的 PD-1 抗体 SHR1210 也已在国内进入 III 期临床。

新靶点的研究和开发是目前抗体研究的趋势。国内外对新靶点的研发层出不穷，但是没有一个能与 PD-1/PD-L1 媲美。同时随着肿瘤联合治疗逐渐规范化，免疫治疗和其他药物组合的联合治疗模式也越来越清晰，成为未来肿瘤治疗的方向，但是何种药物组合可以达到延长生存期还有待研究。因此，应深入开展多种临床试验，从而发现免疫治疗药物的最佳用药方案，为安全、有效、合理的用药提供依据。

此外，由于生物医药类产品科技含量高，附加值大，跨国企业会对新型单抗药物进行较为全面的专利保护，如尽可能多的适应症和保护范围往往涵盖全世界大多数国家。尽管目前国内有多个 PD-1/PD-L1 单抗药物进入临床，但是国内的 PD-1/PD-L1 单抗药物上市，可能会面临相关专利诉讼的风险。此前，默沙东和百时美施贵宝就因 PD-1 抗体的专利在全球范围内进行了多年的诉讼。因此，未来我国单抗研发企业在 PD-1/PD-L1 单抗专利布局上谨慎排查专利风险，在开发针对新靶点或有效靶点新表位的单抗药物的过程中也要积极占领专利制高点。

参考文献

[1] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K. Induced expression of PD-1,a novel member of the immunoglobulin gene superfamily,upon programmed cell death. Embo Journal,

1992,11(11):3887-3895.

[2] Dong H D, Zhu G F, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. Nature Medicine, 1999, 5(12): 1365-1369.

[3] Freeman G J, Long A J, Iwai Y. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7-family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. Blood, 2000, 96(11): 810A-811A.

[4] Robert C, Schachter J, Long G V, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal Of Medicine, 2015,372(26): 2521-2532.

[5] Martin R, Delvys R A, Andrew G R, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine, 2016, 375(19): 1823-1833.

[6] Weber J, Mandala M , Del V M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. New England Journal of Medicine, 2017, 377(19): 1824-1835.

[7] Carbone D P, Reck M, Paz-Ares L,et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine, 2017, 376(25): 2415-2426.

[8] Massard C, Gordon M S, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(26): 3119-3125.

[9] Garassino M C, Cho B C, Kim J H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC)：an open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncology, 2018, 19 (4): 521-536.

[10] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2017, 3899(10066): 255-265.

[11] Kaufman H L, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncology, 2016, 17(10): 1374-1385.

[12] Apolo A B, Infante J R, Balmanoukian A,et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma:

Results From a Multicenter, Phase Ib Study. Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(19): 2117-2124.

[13] Yang S, Yang J L, Han Y, et al. A phase 1 trial of JS001, a monoclonal antibody targeting programmed death-1 (PD-1) in patients with advanced or recurrent malignancies.Journal Of Clinical Oncology, 2017, 35(15): e14581-e14581.

[14] Wang F, Qin S K, Fang W J, et al. Clinicopathological report of cutaneous capillary endothelial proliferation related with anti-PD-1 monoclonal antibody SHＲ-1210 in the treatment of primary hepatic carcinoma. Chinese Clinical Oncology, 2017, 22(12):1066-1072.